

Pesquisa de fonte embólica cardíaca por ecocardiografia transesofágica: revisão da experiência de 12 anos [63]

ANA TERESA TIMÓTEO, LUÍSA MOURA BRANCO, ANA GALRINHO, JOÃO ABREU, ANA LEAL, ANA SANTANA, LÍDIA SOUSA, CARLOS SPENCER SALOMÃO, RUI FERREIRA

Laboratório de Ecocardiografia, Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2007; 26 (10): 993-1006

RESUMO

Introdução: A ocorrência de fenómenos embólicos periféricos relaciona-se frequentemente com a presença de fonte embolígena cardíaca. A ecocardiografia transesofágica (ETE) é uma ferramenta útil para detecção de fonte embolígena cardíaca. **Objectivos:** Tendo o nosso serviço acumulado uma larga experiência em ETE, com um número importante de casos efectuados para pesquisa de fonte embólica cardíaca, procurámos apresentar a nossa experiência ao longo dos últimos 12 anos, desde que começámos a efectuar a técnica.

Métodos: Estudo retrospectivo de 1110 doentes consecutivos submetidos a ETE para pesquisa de fonte embólica cardíaca, na sequência de evento embólico, sempre após ecocardiograma transtorácico.

Resultados: A idade média dos doentes foi de 53 ± 14 anos, 52% do sexo masculino. Em 5% dos casos, ocorreu embolia periférica e nos restantes embolia cerebral. O exame identificou fonte potencialmente embolígena em 35,6% dos casos, tendo sido mais frequentemente identificada a presença de *shunt* intracardíaco a nível auricular (9,5%), os aneurismas do septo interauricular (ASA) (6,6%), trombos intracavitários (6,4%) e placas ateroscleróticas na aorta torácica (9,6%). A presença de ASA, associou-se frequentemente com a presença de *foramen ovale* patente (FOP) (27%). A presença de FOP foi mais frequente nos grupos etários mais jovens.

Globalmente, nos doentes idosos, identificaram-se mais casos de fonte

ABSTRACT

Identifying a cardiac source of embolism by transesophageal echocardiography: review of a 12-year experience

Introduction: Peripheral embolism is frequently related to a cardiac source of embolism.

Transesophageal echocardiography (TEE) is a useful tool for identifying such sources.

Objectives: Our laboratory has gained wide experience in TEE, with a large number of exams performed to search for a cardiac source of embolism. We therefore thought it would be useful to present our experience in the last 12 years following the introduction of the technique.

Methods: This was a retrospective study of 1110 consecutive patients undergoing TEE to search for a cardiac source of embolism, after an embolic event and a transthoracic echocardiogram.

Results: The patients' mean age was 53 ± 14 years, 52% male. There was peripheral embolism in 5% of cases and cerebral embolism in the remainder. The exam identified a potential embolic source in 35.6% of cases, the most frequent diagnoses being intracardiac *shunt* at the atrial level (9.5%), atrial septal aneurysm (ASA) (6.6%), intracardiac thrombi (6.4%) and atherosclerotic plaques in the thoracic aorta (9.6%). The presence of ASA was frequently associated with patent foramen ovale (27%), which was more frequent in younger patients. Overall, we identified a cardiac source of embolism more often in elderly patients, with a

potencialmente embolígena, com predomínio das placas ateroscleróticas na aorta. O diagnóstico foi ligeiramente mais eficaz no grupo de doentes com embolia periférica, sem contudo haver diferenças em termos de etiologia.

Conclusões: A utilização da ETE é muito útil na pesquisa de fonte embólica, sobretudo no grupo etário mais jovem, onde se identificam situações potencialmente tratáveis por via percutânea ou cirúrgica. Nos mais idosos, a estratégia terapêutica provavelmente será pouco alterada face aos achados mais frequentes (trombos e placas ateroscleróticas na aorta). A presença de ASA e embolia, torna mandatória a realização de ETE para pesquisa de *shunt* intracavitário, frequentemente associado.

Palavras-Chave

Ecocardiografia transesofágica; Fonte embólica cardíaca; Aneurisma do septo inter-auricular; *Foramen ovale* patente; Eventos embólicos

predominance of atherosclerotic plaques in the aorta. ETE was more frequently diagnostic in patients with peripheral embolism, but there were no differences in terms of etiology.

Conclusions: TEE is very useful to search for cardiac sources of embolism, especially in younger patients, in whom causes potentially treatable surgically or percutaneously can be identified. In elderly patients, therapeutic strategy will probably not be changed by the findings (mostly thrombi and atherosclerotic plaques). The presence of ASA and embolic events makes it essential to perform a thorough search by TEE for intracardiac shunts, which are frequently associated.

Key words

Transesophageal echocardiography; Cardiac source of embolism; Atrial septal aneurysm; Patent foramen ovale; Embolic events

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 20-50% dos eventos isquémicos cerebrais são causados por uma fonte embólica cardíaca⁽¹⁻⁶⁾. A ecocardiografia transesofágica (ETE) é uma das ferramentas diagnósticas mais úteis na pesquisa de fonte embolígena cardíaca, porque permite uma visualização mais adequada das estruturas cardíacas posteriores, tais como a aurícula esquerda (AE), o apêndice auricular esquerdo (AAE) e o septo interauricular, onde se localizam muitas das lesões que podem condicionar embolização. Permite também uma visualização da aorta torácica, origem importante de embolismo, particularmente nos idosos. A avaliação da aorta torácica por ETE permite identificar a presença de placas significativas de ateroma (>4 mm de espessura) num número considerável de doentes com Acidente Vascular Cerebral prévio (cerca de 15%)⁽⁷⁾, tendo-se documentado um maior risco de eventos cardiovasculares em doentes com placas >4 mm de espessura, sendo mais instáveis as protuberantes, sem calcificação e com a presença de

INTRODUCTION

Around 20-50% of ischemic cerebral events are caused by a cardiac source of embolism⁽¹⁻⁶⁾. Transesophageal echocardiography (TEE) is one of the most useful diagnostic tools for identifying such sources, since it provides the best visualization of posterior cardiac structures such as the left atrium (LA), the left atrial appendage (LAA) and the atrial septum where lesions that can cause embolism are often located. The thoracic aorta, a major source of embolism, particularly in the elderly, can also be visualized. TEE assessment of the thoracic aorta detects significant atherosclerotic plaques (>4 mm in thickness) in a considerable proportion of patients with previous stroke (around 15%)⁽⁷⁾, and a higher risk of cardiovascular events has been reported in patients with plaques >4 mm thick, the most unstable being those that are protruding, without calcification, and have mobile thrombi on their surface⁽⁷⁾. However, the diagnostic capacity of TEE can be affected not only by the age-group analyzed but also by the criteria for selecting the patients to be assessed.

trombo móvel na sua superfície⁽⁷⁾. No entanto, a capacidade diagnóstica do ETE poderá ser afectada não só pelo grupo etário analisado, como também por uma criteriosa selecção dos doentes avaliados.

O nosso laboratório começou a realizar ETE em Maio de 1994 e desde então tem adquirido uma grande experiência nesta área, reunindo já um número elevado de casos. Achámos por isso pertinente a apresentação dos nossos resultados na utilização desta técnica na pesquisa de fonte embolígena, em especial porque alguns dos achados podem motivar modificações da orientação terapêutica, nomeadamente com o encerramento percutâneo de *shunts* a nível auricular.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo de 1110 ETEs consecutivos (23% do total de exames transesofágicos realizados no nosso laboratório na mesma altura), efectuados para pesquisa de fonte embólica cardíaca, após ecocardiograma transtorácico, na sequência de fenómeno embólico agudo (evento isquémico cerebral agudo – acidente vascular cerebral (AVC) ou acidente isquémico transitório (AIT) – ou embolismo periférico). Foram incluídos todos os exames efectuados desde Maio de 1994 (data de início de realização destes exames no nosso serviço) até Dezembro de 2005.

Utilizou-se equipamento Toshiba SSH 140, Vingmed CFM 800, System Five GE, Vivid 3 (GE) e Vivid 7 (GE). Utilizaram-se sondas multiplano de 5 MHz em todos os casos, menos nos primeiros 8 casos, em que foi utilizada uma sonda biplanar.

Todos os exames foram efectuados após um mínimo de 6 horas de jejum. Efectuou-se anestesia da orofaringe com *spray* de lidocaína e foi administrado diazepam sublingual ou midazolam endovenoso, ao critério do operador. Durante o exame foi efectuada injeção de soro salino agitado com manobra de Valsalva, para identificação de *shunts* intracardíacos (nos primeiros anos, a injeção de soro agitado era efectuada imediatamente antes do alívio da manobra de Valsalva e posteriormente durante a manobra).

Ecocontraste espontâneo foi definido como um padrão ecogénico semelhante a fumo, com

Our laboratory began performing TEE exams in May 1994 and has since gained wide experience in this area with a large number of cases. We therefore thought it would be useful to present our results in the use of this technique to search for embolic sources, especially since certain findings can prompt changes in the therapeutic approach, particularly percutaneous closure of shunts at the atrial level.

METHODS

This was a retrospective study of 1110 consecutive patients undergoing TEE (23% of the total number of transesophageal exams performed in our laboratory during the period under study) to search for a cardiac source of embolism after an acute embolic event (acute cerebral ischemic event - stroke - or transient ischemic attack [TIA] -or peripheral embolism) and transthoracic echocardiography. All the exams performed between May 1994 and December 2005 were included.

The equipment used included Toshiba SSH 140 and GE Vingmed CFM 800, System FiVe, Vivid 3 and Vivid 7 machines. Multiplane 5 MHz probes were used in all cases except the first eight, in which biplane probes were used.

All the exams were performed after a minimum of six hours fasting. Lidocaine spray was used to anesthetize the oropharynx, together with sublingual diazepam or intravenous midazolam at the discretion of the operator. Agitated saline was injected during the exam with Valsalva maneuver to detect intracardiac shunts (in the first years, agitated saline was injected immediately before release of the Valsalva maneuver but subsequently during the maneuver).

Spontaneous echo contrast was defined as an echogenic pattern similar to smoke with a circular motion⁽⁸⁾. Atrial septal defect (ASD) was defined as a solution of continuity at the atrial septal level. Atrial septal aneurysm (ASA) was determined by a base diameter of the aneurysmal portion of 15 mm and protrusion of the septum by 15 mm beyond the septal plane or phasic excursion of the septum during the cardio-respiratory cycle of 15 mm of the total amplitude^(9,10). Patent foramen ovale (PFO) was considered present in the absence of a visible

movimento circular⁽⁸⁾. Comunicação interauricular foi definida como solução de continuidade a nível do septo interauricular. Definiu-se aneurisma do septo interauricular na presença de um diâmetro de base da porção aneurismática do septo interauricular 15 mm e protusão do septo interauricular 15 mm para além do plano do septo ou pela excursão fásica do septo durante o ciclo cárdio-respiratório 15 mm de amplitude total^(9,10). Considerou-se a presença de *foramen ovale* patente na ausência de solução de continuidade evidente no septo interauricular em estudo bidimensional e passagem de 1 microbolha através do septo interauricular para a aurícula esquerda em 3 ciclos cardíacos após opacificação da aurícula direita. A identificação por Doppler cor de um fluxo turbulento no septo interauricular a nível da fossa *ovalis* reforça o diagnóstico⁽¹¹⁾.

As variáveis categóricas foram expressas em frequência e percentagem e comparadas com o teste de χ^2 ou Fischer (conforme apropriado). As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão e comparadas com o teste t-Student. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

A idade média dos doentes foi de 53 ± 14 anos (15 – 88 anos), sendo 52% do sexo masculino e 48% do sexo feminino. O motivo da realização do exame foi por embolias periféricas (EP) em 52 doentes (5%) e os restantes por acidentes isquémicos agudos cerebrais. O exame foi diagnóstico de causa potencialmente embolígena cardíaca em 35,6% dos casos. A distribuição por patologias encontradas está especificado no *Quadro I*. As situações mais frequentemente encontradas foram a presença de *shunt* intracardíaco a nível auricular, os trombos intracavitários, as placas ateroscleróticas na aorta torácica e os aneurismas do septo interauricular.

Encontrámos a presença de *foramen ovale* Patente (FOP) em 8,4% dos doentes (8% dos doentes com AVC/EP e 9% dos doentes com AIT). Os doentes com idade >45 anos ($n=793$) tiveram menor prevalência de FOP (7%), comparado com os mais jovens (11%). A prevalência de aneurisma do septo interauricular (ASA) foi de 6,6% na população total, 6% nos

solution of continuity in the atrial septum on two-dimensional study and passage of 1 microbubble through the septum to the left atrium in three cardiac cycles following opacification of the right atrium. Identification by color Doppler of a turbulent flow through the atrial septum at the level of the fossa ovalis supports the diagnosis⁽¹¹⁾.

Categorical variables were expressed in frequencies and percentages and compared using the chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. Continuous variables were expressed in means \pm standard deviations and compared using the Student's t test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The patients' mean age was 53 ± 14 years (15-88), 52% male and 48% female. The reason for the exam was peripheral embolism (PE) in 52 patients (5%) and acute cerebral ischemic events in the remainder. The exam was diagnostic of a potential cardiac embolic source in 35.6% of cases. The distribution of the pathologies found is shown in *Table I*. The most common conditions were intracardiac shunts at the atrial level, intracardiac thrombi, atherosclerotic plaques in the thoracic aorta and atrial septal aneurysms.

Table I
Embolic sources detected

Diagnosis	n (%)
Atrial septal defect	12 (1.1)
Patent foramen ovale	94 (8.4)
Atrial septal aneurysm	73 (6.6)
Vegetations	8 (0.7)
Tumors	4 (0.4)
Intracavitary thrombi	72 (6.4)
Valve disease or prosthesis	118 (11)
Dilated cardiomyopathy	34 (3)
Aortic plaques ≥ 4 mm	107 (9.6)
Diagnostic embolic source	395 (35.6)
>1 embolic source detected	79 (7)

PFO was found in 8.4% of the patients (in 8% of the patients with stroke or PE and 9% of those with TIA). Patients aged over 45 years ($n=793$) had a lower prevalence of PFO (7%) than younger patients (11%). The prevalence of ASA was 6.6%

Quadro I

Fontes simbólicas detectadas nos exames efectuados

Diagnósticos	n (%)
Comunicação inter-auricular (CIA)	12 (1,1)
Foramen ovale patente (FOP)	94 (8,4)
Aneurisma septo inter-auricular (ASA)	73 (6,6)
Vegetações	8 (0,7)
Tumores	4 (0,4)
Trombos intra-cavitários	72 (6,4)
Doença / Próteses valvulares	118 (11)
Miocardiolpatia dilatada	34 (3)
Placas aórticas ≥ 4 mm	107 (9,6)
Diagnóstico fonte embólica	395 (35,6)
> 1 fonte embólica detectada	79 (7)

doentes com AVC/EP e 8% nos doentes com AIT, sendo esta percentagem semelhante nos idosos e mais jovens (7% e 6% respectivamente). Nos doentes com ASA, detectou-se a presença de FOP em 27% dos doentes (OR para a presença de FOP de 4,91, IC 95% 2,79 – 8,65, $p < 0,001$) e comunicação interauricular (CIA) em 5%.

Relativamente ao tipo de evento isquémico (*Quadro II*), nos doentes com embolização periférica, o ETE mostrou uma tendência para ser mais frequentemente diagnóstico de fonte embolígena cardíaca (48% vs. 35%, $p = 0,08$), sem que se tenha identificado predominância de

Quadro II

Resultado por tipo de evento isquémico

n(%)	Embolia periférica n=52	Evento cerebral isquémico n=1058	p
Idade (anos)	57 \pm 18	53 \pm 14	NS
Sexo masculino	19 (37)	562 (53)	0,04
CIA	0	12 (1)	NS
FOP	2 (4)	92 (9)	NS
ASA	1 (2)	72 (7)	NS
Vegetações	1 (2)	7 (0,7)	NS
Tumores	0	4 (0,4)	NS
Trombos	7 (13)	65 (6)	0,08
Placas ≥ 4 mm	8 (15)	99 (9)	NS
Diagnóstico	25 (48)	370 (35)	0,08

CIA - comunicação interauricular; FOP - foramen ovale patente; ASA - aneurisma septo interauricular

in the total population, 6% in those with stroke or PE, and 8% in those with TIA, the percentage being similar in older and younger patients (7% and 6% respectively). Among the patients with ASA, PFO was detected in 27% (OR for the presence of PFO 4.91, 95% CI 2.79-8.65, $p < 0.001$) and ASD in 5%.

With regard to the type of ischemic event (*Table II*), TEE was more frequently diagnostic of a cardiac source of embolism in patients with PE (48% vs. 35%, $p = 0.08$), although there was a tendency for thrombi to be more common: 13% vs. 6%, $p = 0.08$.

Table II

Results by type of ischemic event

n (%)	Peripheral embolism n=52	Ischemic cerebral event n=1058	p
Age (years)	57 \pm 18	53 \pm 14	NS
Male	19 (37)	562 (53)	0.04
ASD	0	12 (1)	NS
PFO	2 (4)	92 (9)	NS
ASA	1 (2)	72 (7)	NS
Vegetations	1 (2)	7 (0.7)	NS
Tumors	0	4 (0.4)	NS
Thrombi	7 (13)	65 (6)	0.08
Plaques ≥ 4 mm	8 (15)	99 (9)	NS

ASD: Atrial septal defect; PFO: Patent foramen ovale; ASA: Atrial septal aneurysm

Analysis by age-group (*Table III*) revealed that identification of a potentially embolic source was significantly more frequent in elderly patients, with a marked predominance of protruding atherosclerotic plaques in the thoracic aorta. This latter finding was also common in the intermediate age-group, although thrombi and spontaneous echo contrast were also significant in this group. Among the younger patients, a cardiac source of embolism was identified in only 18%, mainly defects of the atrial septum.

We performed the first exams in 1994 and the learning process has led to significant improvements since then, with refinements in the search technique for PFO and changes in the selection of patients for assessment (most of whom have come from stroke units since 2002). As can be seen from *Table IV*, there has been an increase in the detection of ASA and PFO over the years.

algum tipo de causa (embora a presença de trombos tenha sido tendencialmente mais frequente: 13% versus 6%, $p=0,08$).

Analisando por grupos etários (*Quadro III*), verificou-se que a identificação de fonte potencialmente embolígena foi significativamente mais elevada nos doentes mais idosos, com claro predomínio da identificação de placas ateroscleróticas procedentes na aorta torácica. No grupo etário intermédio, também predominaram as placas ateroscleróticas, embora com uma identificação importante de trombos e eco-contraste espontâneo. Nos mais jovens, apenas em 18% dos casos se identificou fonte embolígena cardíaca, com maior predomínio de patologia do septo interauricular.

Quadro III
Diagnóstico por grupo etário

n(%)	<50 anos n= 437	50-74 anos n= 597	≥ 75 anos n= 76
Sexo masculino**	203 (46)	350 (59)	28 (37)
CIA	7 (2)	5 (1)	0
FOP*	48 (11)	43 (7)	3 (4)
ASA	26 (6)	44 (7)	3 (4)
Trombos*	16 (4)	49 (8)	7 (9)
Eco-contraste espontâneo*†	18 (4)	80 (13)	16 (21)
Placas aorta ≥ 4 mm*†	13 (3)	72 (12)	22 (29)
Vegetação/Endocardite	3 (0,7)	3 (0,5)	2 (3)
Tumor	3 (0,7)	1 (0,2)	0
Doença /prótese valvular*	44 (10)	85 (14)	4 (5)
AVC	315 (72)	457 (77)	55 (72)
AIT	102 (23)	208 (35)	12 (16)
EP*	20 (5)	32 (5)	9 (12)
Diagnóstico*†	78 (18)	187 (31)	34 (45)

* $p<0,05$: < 50 anos vs. 50-75 anos; † $p<0,05$: < 50 anos vs. ≥75 anos; • $p<0,05$: 50-74 anos vs. ≥75 anos;
CIA – comunicação inter-auricular; FOP – foramen ovale patente; ASA – aneurisma septo inter-auricular;
AVC – acidente vascular cerebral; AIT – acidente isquémico transitório; EP – embolia periférica.

Os primeiros casos foram efectuados em 1994 e desde então verificou-se uma influência importante da curva de aprendizagem, também com refinamentos na técnica de pesquisa de FOP e diferente selecção de doentes para avaliação (que provêm na sua maioria de unidades cerebro-vasculares a partir de 2002). Estes aspectos estão patentes no Quadro IV. Verifica-se que ao longo da evolução no tempo se identificaram mais vezes a presença de ASA e FOP.

Não surgiram complicações *major* como mortalidade ou paragem cárdio-respiratória, tendo havido um caso de apneia respiratória transitória, que reverteu de imediato com administração de flumazenil endovenoso.

Table III
Diagnosis by age-group

n(%)	<50 years n=437	50-74 years n=597	≥75 years n=76
Male *•	203 (46)	350 (59)	28 (37)
ASD	7 (2)	5 (1)	0
PFO *	48 (11)	43 (7)	3 (4)
ASA	26 (6)	44 (7)	3 (4)
Thrombi *	16 (4)	49 (8)	7 (9)
Spontaneous echo contrast*†	18 (4)	80 (13)	16 (21)
Aortic plaques ≥4 mm *†•	13 (3)	72 (12)	22 (29)
Vegetations/endocarditis	3 (0,7)	3 (0,5)	2 (3)
Tumor	3 (0,7)	1 (0,2)	0
Valve disease or prosthesis •	44 (10)	85 (14)	4 (5)
Stroke	315 (72)	457 (77)	55 (72)
TIA	102 (23)	208 (35)	12 (16)
PE†•	20 (5)	32 (5)	9 (12)
Diagnostic *†•	78 (18)	187 (31)	34 (45)

* $p<0.05$: <50 vs. 50-75 years; † $p<0.05$: <50 vs. ≥ 75 years;

• $p<0.05$: 50-74 vs. ≥ 75 years; ASD: Atrial septal defect;

PFO: Patent foramen ovale; ASA: Atrial septal aneurysm;

TIA: Transient ischemic attack; PE: Peripheral embolism

There have been no major complications such as death or cardiorespiratory arrest, with only one case of transient apnea, which resolved immediately on administration of intravenous flumazenil.

DISCUSSION

The use of echocardiography, particularly transesophageal, in patients with previous embolic events has been reported in the literature for many years and its role is unquestionable, although there is still debate as to which patient group benefits the most from the technique. In a recent review by Wolber et al.⁽¹⁾ of 775 patients with acute cerebral ischemic events who were mainly assessed using transthoracic echocardiography (TEE in 8%), a cardiac embolic source was detected in only 18%, the most common findings being atrial fibrillation (7%) and PFO (6%). The authors concluded that the technique was useful in terms of prompting a change of therapeutic approach mainly in patients aged under 50. The results are often non-specific in older patients, and it should therefore be applied selectively, aimed at answering specific clinical questions.

In a recent study, Ulrich et al.⁽²⁾ investigated cardiac and/or aortic sources of embolism in 210 stroke patients, with a mean age of 61 years, 58% male. At least one potential embolic source was

DISCUSSÃO

A utilização da ecocardiografia, em especial da ecocardiografia transesofágica em doentes com fenómenos embólicos prévios, tem sido referida há muitos anos na literatura e o seu papel é indiscutível, embora seja controverso qual o grupo que beneficia efectivamente com estas técnicas. Numa revisão recente de Wolber e col.⁽¹⁾, em 775 doentes com acidente isquémico agudo cerebral, estudados essencialmente com ecocardiografia transtorácica (ecocardiografia transesofágica em 8% dos doentes), apenas se identificou fonte embolígena cardíaca em 18% dos doentes (sendo a fibrilhação auricular – 7% - e o FOP – 6% - as situações mais presentes). Estes autores concluem que a utilidade da técnica na mudança de estratégia terapêutica é sobretudo importante nos doentes com <50 anos. Nos doentes mais idosos, os achados são muitas vezes inespecíficos, devendo ser aplicado selectivamente, dirigido a questões clínicas específicas.

Ulrich e col.⁽²⁾, num estudo recente, avaliaram a presença de fontes embólicas cardíacas e/ou aórticas em doentes com acidente vascular cerebral. A análise foi efectuada em 210 doentes, com idade média de 61 anos, 58% do sexo masculino. Em 41% dos doentes identificou pelo menos uma fonte potencial de embolismo, valor semelhante ao do nosso estudo (36%), com um maior número de doentes e ligeiramente menos idosos. No estudo referido, nos doentes com lesões cerebrais multivaso, identificaram-se menos frequentemente causas embólicas cardíacas comparado com aqueles que tinham lesões uni-vaso ou lesões lacunares (26% *versus* 46% respectivamente, $p=0,043$).

Num outro estudo de de Bruijn e col.⁽³⁾, em 231 doentes com evento isquémico agudo cerebral e ecocardiograma transtorácico normal, identificou-se por ETE uma fonte embólica cardíaca em 39% dos doentes, sendo os trombos no apêndice auricular esquerdo as causas mais frequentemente identificadas (16%).

Por outro lado, Dubrava e col.⁽⁴⁾ avaliaram 218 doentes (idade média de 59 anos) para pesquisa de fonte embólica cardíaca, tendo identificado em 21,6% dos doentes uma causa definitiva e em 52,3% uma causa potencial (totalizando um total de 73,9% dos doentes com fonte embólica). Neste estudo, identificaram-se trombos no AAE em

identificados em 41% of the patients, a similar figure to that found in our study (36%), which included a larger number of patients who were slightly younger. The above study found that cardiac embolic sources were identified less frequently in patients with multivessel cerebral lesions than in those with single-vessel lesions or lacunar infarctions (26% vs. 46% vs. 46% respectively, $p=0.043$).

In another study by de Bruijn et al.⁽³⁾ of 231 patients with acute cerebral ischemic events and normal transthoracic echocardiogram, TEE revealed a cardiac source of embolism in 39% of the patients, thrombi in the LAA being the most commonly identified cause (16%).

Dubrava et al.⁽⁴⁾ assessed 218 patients (mean age 59 years) for a cardiac source of embolism and found a definitive cause in 21.6% and a potential cause in 52.3% (a total of 73.9%). In this study, thrombi were identified in the LAA in 12.4%, in the LA in 2.3%, and in the aorta in 3.7%; tumors were found in 0.5%, PFO in 58.3%, ASA in 7.8%, ASD in 1.4%, spontaneous echo contrast in 21.1%, and plaques in the aorta in 53.7%. Strandberg et al.⁽⁵⁾ identified a potential cardiac embolic source in 56% of the patients, and this was shown to be implicated in the cerebral embolic event in 10% of these. In studies from the 1990s, the diagnostic capacity of TEE is reported as 50 to 60%^(12,13), although others indicate 35%⁽¹⁴⁾, as found in our series.

According to Vitebskiy et al.⁽⁶⁾, the incidence of anomalies detected by TEE as cardiac sources of embolism is high in the elderly, due to the high prevalence of aortic plaques and ASA. We had positive findings in 45% of the patients aged 75 years, mainly prominent aortic plaques (28%), spontaneous echo contrast (21%) and intracardiac thrombi (9%).

Given the considerable discrepancy in results, probably related to differences in the populations studied and in the methods of selection of patients for TEE and in technical procedures, we felt some information specific to the Portuguese population would be useful. We found a study published in 2001 by Sofia Cabral and colleagues⁽¹⁵⁾, which included 172 patients with cerebral ischemic events, and with a mean age of 43 years. A cardiac source of embolism was identified in 29% of these patients (25% of those aged 45 and 35% of those aged >45): PFO in 13%, ASA 10%, ASD 1%, aortic plaques 3%,

12,4%, trombo na AE em 2,3%, trombos na aorta em 3,7%, tumores em 0,5%, FOP em 58,3%, ASA em 7,8%, CIA em 1,4%, ecocontraste espontâneo em 21,1% e placas na aorta em 53,7%. Strandberg e col.⁽⁵⁾, identificaram fonte embólica cardíaca potencial em 56% dos doentes, dos quais 10% eram causa seguramente implicada no evento embólico cerebral. Em estudos datados da década de noventa, a capacidade diagnóstica da ETE está descrita como sendo de 50 a 60% (12,13), embora outros apontem para 35%⁽¹⁴⁾, como encontramos na nossa série.

Nos idosos, segundo Vitebskiy⁽⁶⁾, a incidência de anomalias identificadas por ETE como causa embólica cardíaca é elevada, sobretudo pela elevada presença de ateroma aórtico e ASA, tendo nós encontrado 45% de achados positivos nos doentes com 75 anos, sobretudo placas procliventes na aorta (28%), ecocontraste espontâneo (21%) e trombos intracavitários (9%).

Face a tão grande discrepância em termos de resultados, provavelmente relacionado com a população estudada e talvez com algumas diferenças relacionadas com a selecção de doentes para realização de ETE e procedimentos técnicos, considerara-se pois ser importante ter alguma informação relativa à população portuguesa. Identificámos um estudo publicado em 2001 por Sofia Cabral e col.⁽¹⁵⁾, referente a 172 doentes, com idade média de 43 anos. Identificaram uma fonte embólica cardíaca em 29% dos doentes (25% nos doentes \leq 45 anos e 35% nos doentes com $>$ 45 anos): FOP em 13%, ASA 10%, CIA 1%, Placas aórticas 3%, vegetações 2% e trombos no AAE em 1%. Estes valores, salvo pequenas discrepâncias, estão próximos dos valores por nós encontrados. Um aspecto a salientar também é a inclusão de um pequeno grupo de doentes com embolia periférica no nosso estudo, com alguns aspectos etiológicos e diagnósticos algo diferentes das embolias cerebrais.

A prevalência de ASA foi descrita como sendo de 9,9% por Mattioli e col.⁽¹⁶⁾ num grupo de indivíduos sem antecedentes de evento embólico, subindo para 27,7% em doentes com AVC. Em 95% dos doentes com $<$ 45 anos, o ASA foi a única causa potencialmente embólica identificada. Neste estudo, existia FOP em 69,2% dos doentes com ASA, salientando-se assim a importância desta associação (OR para FOP de 4,2, IC 95% 1,03-9,8). Serafini e col.⁽¹⁷⁾ identificaram a presença de ASA em 10,2% de

vegetations 2%, and LAA thrombi 1%. Apart from a few differences, these figures are close to our results. It should be noted that our study included a small group of patients with peripheral embolism, in which there are some etiological and diagnostic differences compared to cerebral embolism.

The prevalence of ASA was reported by Mattioli et al.⁽¹⁶⁾ as 9.9% in a group of individuals with no history of embolic events, rising to 27.7% in stroke patients. In 95% of the patients aged $<$ 45 years, ASA was the only potential embolic source identified. This study found PFO in 69.2% of those with ASA, which highlights the importance of this association (OR for PFO 4.2, 95% CI 1.03-9.8). Serafini et al.⁽¹⁷⁾ identified ASA in 10.2% of the study population, 4.7% in patients with no previous embolism and 24% in those with cerebral embolism. Our initial experience, reported by Martins et al.⁽¹⁸⁾, found a prevalence of ASA in our total population of 2.1% (1.3% in those with no embolic event and 6.8% in those with embolism). Agmon et al.⁽⁹⁾ reported ASA in 7.9% of individuals with previous stroke vs. 2.2% of those with no embolic events, markedly lower frequencies than those found in the first studies referred to above; ASA was associated with PFO in 56% of the patients (OR for PFO 4.57, 95% CI 2.18-0.57), and 86% of the cases had no identifiable embolic source other than ASA. These figures appear to be closer to ours, although the association of ASA with PFO was not so high in our population (27%), but with a similar risk of association. The above studies, as well as ours, highlight the importance of the association of ASA with embolic phenomena, since no other potential embolic source was identified in a large proportion of patients (64-86%).

Conflicting results on this subject were published by Meissner et al.⁽¹⁹⁾. Their analysis was based on the results of the Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community (SPARC) study, which assessed the prevalence of potential risk factors for cerebral ischemic events in a population of 577 individuals (mean age 67 ± 13 years, 50% male) who underwent TEE study. The prevalence of PFO was 24.5%, ASA 1.9%, and complex atherosclerotic plaques in the aorta 7.6%. In a five-year follow-up, it was found that PFO was not associated with increased risk for cerebrovascular events (adjusted HR 1.46, 95%

uma população total, com 4,7% em doentes sem embolização prévia e 24% em doentes com embolia cerebral. Na nossa experiência inicial, apresentada por Susana Martins e col.⁽¹⁸⁾, a prevalência de ASA na nossa população global foi de 2,1% (1,3% nos doentes sem fenómeno embólico e 6,8% nos doentes com embolias). No estudo de Agmon e col.⁽⁹⁾, a prevalência de ASA foi de 7,9% nos indivíduos com antecedentes de AVC *versus* 2,2% numa população sem eventos embólicos, frequências claramente inferiores às dos primeiros estudos referidos, com associação de ASA com FOP em 56% dos doentes (OR para FOP de 4,57, IC 95% 2,18 – 0,57) e em 86% dos casos sem outra causa identificável de embolia para além do ASA. Estes valores parecem-nos mais semelhantes aos nossos, embora a associação entre ASA e FOP não tenha sido tão elevada na nossa população (27%), mas com idêntico risco de associação de ASA com FOP. Os estudos referidos e também o nosso estudo reforçam a importância da associação do ASA com a ocorrência de fenómenos embólicos, uma vez que numa percentagem importante de doentes (64–86%), não se identificou outra causa potencial de embolia.

Resultados contraditórios relativamente a esta temática foram publicados por Meissner e col.⁽¹⁹⁾. Este estudo, baseou-se nos resultados do Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community (SPARC), que avaliou a prevalência de factores de risco potenciais para acidente isquémico cerebral numa população geral, estudada por ETE. Incluíram 577 indivíduos (67 ± 13 anos, 50% sexo masculino). A prevalência de FOP foi de 24,5%, ASA em 1,9% e placas ateroscleróticas complexas da aorta de 7,6%. Num seguimento a 5 anos, verificou-se que a presença de FOP não se associou a aumento do risco de eventos cerebro-vasculares (HR ajustado 1,46, IC 95% 0,74-2,88, p=0,28). Por outro lado, o ASA associou-se fortemente, mas não estatisticamente significativo (HR ajustado 3,72, IC 95% 0,88-15,71, p=0,07). Os autores concluem que na população geral, o FOP não é factor de risco independente para eventos cerebrais e que o ASA tem um risco menos claro, a merecer avaliação em populações mais alargadas. Outro estudo contraditório foi publicado por Burger e col.⁽²⁰⁾, efectuado intra-operatoriamente em 846 doentes submetidos a cirurgia cardíaca (a maioria cirurgia de revascularização miocárdica). Neste grupo (sem

CI 0.74-2.88, p=0.28). There was a strong although not statistically significant association with ASA (adjusted HR 3.72, 95% CI 0.88-15.71, p=0.07). The authors concluded that in the general population, PFO is not an independent risk factor for cerebral events and that the risk associated with ASA is unclear and should be investigated in larger populations. Conflicting results were also published by Burger et al.⁽²⁰⁾, who carried out an intraoperative study in 846 patients undergoing cardiac surgery (mainly myocardial revascularization). In this group, with no history of embolism, the incidence of ASA was 4.9% (56% with atrial septal *shunt*). No patient suffered a cerebral or systemic embolic event in a mean follow-up of around 70 months. However, most patients were taking aspirin and 14% (6/42) received oral anticoagulants following valve surgery. These studies raise some questions about the influence of atrial septal pathologies on the occurrence of embolic events. Nevertheless, they do confirm the prophylactic efficacy of antiplatelet therapy. This was also demonstrated by Mas et al.⁽²¹⁾, in a four-year follow-up of 581 patients (aged 18-55 years) with cerebral ischemic events, all medicated with aspirin for secondary prevention. The risk of recurrence was 2.3% in patients with PFO, 15.2% in those with PFO + ASA, and 4.2% in those with no atrial septal pathology. No recurrence was observed in patients with isolated ASA, confirming the efficacy of antiplatelet therapy in this group.

There is also disagreement concerning the implications of TEE findings in terms of the therapeutic approach to patients with systemic thromboembolism. Wolber et al.⁽¹⁾ analyzed the direct impact of echocardiography on therapeutic decisions, although the study included only a small percentage of patients who underwent transesophageal study. A direct impact was seen in 16% of individuals aged under 30; the percentage decreased with increasing age, and was only 1.6% of those aged over 70. This was also reflected in the number of patients needed to test by echocardiography in order to have a result that influenced therapeutic decisions: six of the younger individuals and 63 of the older patients. Overall, in only 7% was there a direct influence on therapy in this study, the result not only of the diagnostic yield of the exam itself, but also because at present there are not always evidence-based therapeutic strategies for these situations.

antecedentes de embolias), a incidência de ASA foi de 4,9% (56% com *shunt* no septo interauricular). Em nenhum doente ocorreram fenómenos embólicos cerebrais ou sistémicos num seguimento de cerca de 70 meses em média. Contudo, a maioria dos doentes recebeu ácido acetilsalicílico e 14% dos doentes (6/42) receberam anticoagulação oral por cirurgia valvular. Estes estudos levantam alguma polémica relativamente à influência da patologia do septo interauricular na ocorrência de eventos embólicos. No entanto, reforçam a eficácia da terapêutica anti-agregante plaquetária na sua profilaxia. Isso mesmo foi demonstrado por Mas e col.⁽²¹⁾, num seguimento a 4 anos de 581 doentes com evento cerebral isquémico (18-55 anos), todos medicados com ácido acetilsalicílico de prevenção secundária. O risco de evento cerebral isquémico recorrente foi de 2,3% nos doentes com FOP, 15,2% nos doentes com FOP + ASA e 4,2% nos doentes sem patologia do septo interauricular. Não se verificaram recorrências nos doentes com ASA isolado, reforçando a eficácia da anti-agregação plaquetária neste grupo.

Existe controvérsia quanto às implicações terapêuticas efectivas dos resultados da ecocardiografia transesofágica na estratégia terapêutica em doentes com tromboembolismo sistémico. No estudo já referido de Wolber e col.⁽¹⁾, foi analisado o impacto directo da ecocardiografia nas decisões terapêuticas, embora seja um estudo em que apenas uma pequena percentagem de doentes foi submetida a ecocardiografia transesofágica. Nos indivíduos com menos de 30 anos, o impacto foi de 16%, decrescendo este valor com o aumento da idade, sendo de apenas 1,6% nos indivíduos com mais de 70 anos. Este aspecto reflectiu-se também no número de doentes que necessitaram efectuar ecocardiograma para ter um resultado com impacto nas decisões terapêuticas: seis indivíduos nos mais jovens e 63 nos mais idosos. Globalmente, neste estudo, apenas em 7% houve impacto terapêutico directo, o que se prendeu não apenas com a capacidade diagnóstica do teste em si, mas também com o facto de nem sempre existirem actualmente estratégias terapêuticas baseadas na evidência para essas situações. As fontes potenciais cardio-embólicas com impacto directo nas decisões terapêuticas foram essencialmente o FOP e o ASIA nos mais jovens e os trombos cardíacos, tumores e vegetações no global dos doentes, diagnósticos para os quais existem alternativas terapêuticas.

The potential cardioembolic sources with direct impact on therapeutic decisions were mainly PFO and ASA in younger patients, and intracardiac thrombi, tumors and vegetations for the overall population, diagnoses for which there are alternative treatments. With regard to atherosclerotic plaques in the aorta, the approach is still subject to debate, since there are no randomized trials on this approach, with some retrospective studies suggesting that hemorrhagic complications may outweigh the potential benefits of oral anticoagulation, and so the main recommendation is to maintain antiplatelet therapy. This highlights the importance of careful selection of patients to undergo TEE. This question was not specifically addressed in our population, since it was not an objective of the present study. Furthermore, most of the patients assessed by us were from other institutions, and so we had no clinical information on their subsequent therapeutic management.

CONCLUSIONS

Transesophageal echocardiography is a very useful tool for identifying embolic sources, especially in younger patients, in whom causes that are potentially treatable surgically or percutaneously are more frequently identified, albeit with a lower prevalence of positive findings. In older age-groups, detection of other embolic sources, particularly thrombi and complex plaques (with thrombi), suggests initiation of anticoagulant therapy, which would probably occur anyway in many cases, irrespective of echocardiographic findings. ASA, now frequently detected by transthoracic echocardiography using the latest equipment, was associated with other atrial septal anomalies in a significant percentage of cases, and so embolic events in patients with ASA make it essential to search for associated PFO by TEE. The type of embolic event does not indicate a particular etiology, although there was a tendency for a higher prevalence of thrombi in peripheral embolism.

Relativamente às placas ateroscleróticas na aorta, a sua abordagem permanece controversa, uma vez que não existem ensaios aleatorizados referentes a esta abordagem, com alguns estudos retrospectivos sugerindo que as complicações hemorrágicas poderão exceder os potenciais benefícios da anticoagulação oral, pelo que a principal recomendação será a de manter anti-agregação plaquetária. Este aspecto reforça a importância de uma adequada selecção de doentes para realização de ecocardiograma transesofágico. Na nossa população, não foi avaliada especificamente esta temática, uma vez que não era objectivo do presente trabalho. Para além disso, os doentes por nós avaliados eram, na sua maioria, provenientes de outras instituições, pelo que não dispomos de informação clínica relativa à orientação terapêutica subsequente dos mesmos.

CONCLUSÕES

A utilização de ETE na pesquisa de fonte embólica é muito útil, sobretudo no grupo etário mais jovem, onde são mais frequentemente detectáveis situações potencialmente tratáveis por via percutânea ou cirúrgica, embora com menor prevalência de achados positivos. Nos grupos etários mais avançados, a identificação de outras fontes embólicas, nomeadamente trombos ou placas complexas (com trombos), preconizam início de terapêutica anticoagulante, que contudo seria provavelmente iniciada em muitos casos, independentemente dos achados ecocardiográficos. A presença de ASA (tão frequentemente detectada actualmente por ecocardiografia transtorácica com os aparelhos mais recentes), associou-se a outras anomalias do septo interauricular numa percentagem relativamente significativa, pelo que a ocorrência de fenómenos embólicos em doentes com ASA torna mandatória a realização de ETE para pesquisa de FOP associado. O tipo de fenómeno embólico também não determina uma etiologia particular, tendo-se encontrado uma tendência para maior prevalência de trombos na embolização periférica.

Pedido de separatas para:
Adress for reprints:
ANA TERESA TIMÓTEO
Av. Miguel Torga, nº 27, Edifício C, 9ºA
1070-183 Lisboa
e-mail: ana_timoteo@yahoo.com

Quadro IV
Diagnóstico ao longo dos anos

%	1994 - 1998	1999 - 2002	2003 - 2005
	n=315	n= 420	n= 375
Idade (anos)	52 ± 14	54 ± 14	54 ± 14
Sexo masculino [†]	49	50	57
AVC	71	74	74
EP ^{†•}	7,1	8,2	1,2
AIT [•]	22	18	25
FOP ^{*†}	3,2	9,0	12
ASA	4,1	7,4	7,7
CIA	1,6	0,5	1,3
Eco-contraste espontâneo ^{*†}	17	8	7
Placas aorta ^{*•}	9,5	18	12
Trombos [†]	9,2	6,7	4,0
Tumores	0,6	0,5	0,2
Doenças/próteses valvulares ^{*†•}	26	10	4

*p<0,05: 1994-1998 vs. 1999-2002; †p<0,05: 1994-1998 vs. 2003-2005; •p<0,05: 1999-2002 vs. 2003-2005;
AVC – acidente vascular cerebral, EP – embolia periférica; AIT – acidente isquémico transitório; FOP – *foramen ovale* patente;
ASA – aneurisma septo interauricular; CIA – comunicação inter auricular

Table IV
Diagnoses over the years

%	1994-1998	1999-2002	2003-2005
	n=315	n=420	n=375
Age (years)	52±14	54±14	54±14
Male [†]	49	50	57
Stroke	71	74	74
PE ^{†•}	7.1	8.2	1.2
TIA [•]	22	18	25
PFO ^{*†}	3.2	9.0	12
ASA	4.1	7.4	7.7
ASD	1.6	0.5	1.3
Spontaneous echo contrast ^{*†}	17	8	7
Aortic plaques ^{*•}	9.5	18	12
Thrombi [†]	9.2	6.7	4.0
Tumors	0.6	0.5	0.2
Valve disease or prosthesis ^{*†•}	26	10	4

*p<0.05: 1994-1998 vs. 1999-2002; †p<0.05: 1994-1998 vs. 2003-2005; •p<0.05: 1999-2002 vs. 2003-2005;
PE: Peripheral embolism; TIA: Transient ischemic attack; PFO: Patent foramen ovale;
ASA: Atrial septal aneurysm; ASD: Atrial septal defect

Figura 1

Foramen ovale patente, com passagem de micro-bolhas da aurícula direita para a esquerda com manobra de Valsalva.

Figure 1

Patent foramen ovale, with passage of microbubbles from right to left atrium with Valsalva maneuver.



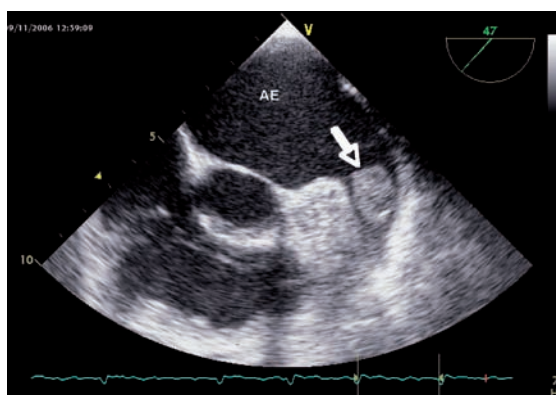
AE: aurícula esquerda; AD: aurícula direita;
VCS: veia cava superior.
Left atrium; AD: Right atrium; VCS: Superior vena cava

Figura 3

Trombo no apêndice auricular esquerdo (seta).

Figure 3

Thrombus in left atrial appendage (arrow).



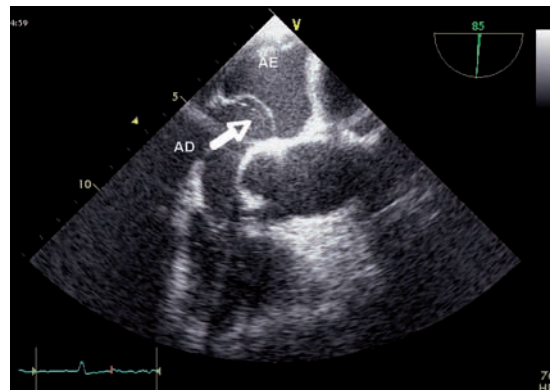
AE: aurícula esquerda.
Left atrium.

Figura 2

Aneurisma do septo interauricular com movimento amplo do septo (seta).

Figure 2

Atrial septal aneurysm with increased septal motion (arrow).



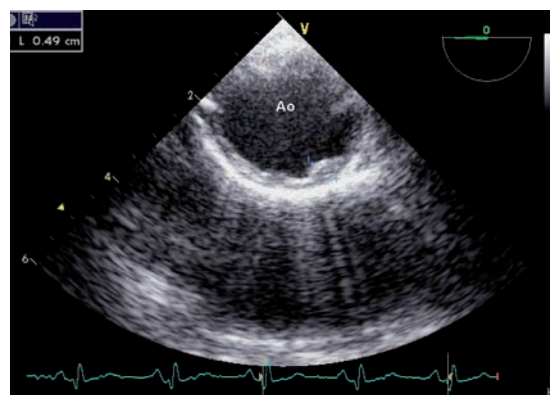
AE: aurícula esquerda; AD: aurícula direita.
Left atrium; AD: Right atrium

Figura 4

Placa aterosclerótica na aorta torácica descendente com >4 mm.

Figure 4

Atherosclerotic plaque in the descending thoracic aorta measuring >4 mm



Ao: aorta torácica descendente.
Descending thoracic aorta.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - Wolber T, Maeder M, Atefy R, et al. Should routine echocardiography be performed in all patients with stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007; 16: 1-7.
- 2 - Ulrich JN, Hesse B, Schuele S, et al. Single-vessel versus multivessel territory acute ischemic stroke: value of transesophageal echocardiography in the differentiation of embolic stroke. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19: 1165-9.
- 3 - de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, et al. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke.* 2006; 37: 2531-4.
- 4 - Dubrava J, Garay R. The role of transesophageal echocardiography in detection of cardiogenic and aortic sources of embolism in stroke and transient ischaemic attacks. *Vnitr Lek.* 2006; 52: 144-51.
- 5 - Strandberg M, Marttila RJ, Helenius H, Hartiala J. Transesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73: 29-33.
- 6 - Vitebskiy S, Fox K, Hoit BD. Routine transesophageal echocardiography for the evaluation of cerebral emboli in elderly patients. *Echocardiography.* 2005; 22: 770-4.
- 7 - Accadia M, Ascione L, Tartaglia PF, et al. Aortic atheroma: an unknown source of ischemic stroke. *Minerva Cardioangiol.* 2002; 50: 53 – 61.
- 8 - Peverill RE, Gelman J, Harper RW, Smolich JJ. Stability of left atrial spontaneous echo contrast at repeat transesophageal echocardiography in patients with mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 516-8.
- 9 - Agmon Y, Khandheria BK, Meissner, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation.* 1999; 99: 1942-4.
- 10 - Henley PC, Tajik AJ, Hynes JK, et al. Diagnosis and classification of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography: report of 80 consecutive cases. *J. Am Coll Cardiol.* 1985; 6: 1370-82.
- 11 - Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 1202-9.
- 12 - O'Brien PJ, Thiemann DR, McNamara RL, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography in predicting mortality and morbidity in stroke patients without clinically known cardiac sources of embolus. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 1144-51.
- 13 - Manning WJ. Role of transesophageal echocardiography in the management of thromboembolic stroke. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 19D-28D.
- 14 - Werner MF, Momah KI. Routine transesophageal echocardiography for cerebral ischemia. Is it really necessary? *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1719-23.
- 15 - Cabral S, Oliveira F, Pereira S, et al. Transesophageal echocardiography in the assessment of patients presenting with ischemic cerebral events without previous evidence of a cardiac source of emboli. *Rev Port Cardiol.* 2001; 20: 247-58.
- 16 - Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicenter study. *Eur Heart J.* 2001; 22: 261-8.
- 17 - Serafini O, Misuraca G, Greco F, et al. Prevalence of structural abnormalities of the atrial septum and their association with recent ischemic stroke or transient ischemic attack: echocardiographic evaluation in 18631 patients. *Ital Heart J Suppl.* 2003; 4: 39-45.
- 18 - Martins S, Branco L, Abreu J, et al. Aneurismas do septo interauricular diagnosticados por ecocardiografia transeofágica – relação com eventos cardiovasculares. *Rev Port Cardiol.* 1998; 17: 191-5.
- 19 - Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 440-5.
- 20 - Burger AJ, Sherman HB, Charlamb MJ. Low incidence of embolic strokes with atrial septal aneurysm: a prospective, long-term study. *Am Heart J.* 2000; 139: 149-52.
- 21 - Mas JL, Arquizán C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1740-6.